

预灌封注射器小容量注射剂灌封过程中常见问题分析及解决措施

张良猛

武汉久安药业有限公司

摘要:在预灌封注射器小容量注射剂的灌封过程中,常见问题包括气泡大、缺橡胶活塞、橡胶活塞倒置、橡胶活塞含药液、橡胶活塞有异物、针管破损(或有划痕)、装量不合格以及药液有异物等。本文将对这些问题进行分析,并提出相应的解决措施,以保证预灌封注射器小容量注射剂产品灌封后的质量。

关键词:预灌封注射器;小容量注射剂;灌封;问题分析;解决措施

预灌封注射器小容量注射剂是指将原料药物或与适宜辅料混合后填充于预灌封注射器内,制成的供注入人体内的小容量无菌制剂。预灌封注射器由一支空心针管(配备注射针或锥头)、一个橡胶活塞、一个针头护帽或锥头护帽、一根推杆组成^[1,2]。作为继安瓿瓶、西林瓶之后的第三代新型包装形式,预灌封注射器以其操作简便快速、剂量精确、减少污染等优势,在疫苗、抗血栓药、治疗用白蛋白和干扰素等生物制品领域的应用越来越广泛^[3]。为了保证预灌封注射器小容量注射剂的质量符合预定用途的要求,本文将重点分析预灌封注射器小容量注射剂灌封过程中出现的常见问题,并提出相应的解决措施。

灌封过程是指将经过除菌过滤的药液密封于预灌封注射器内的操作,其主要生产步骤包括:表面消毒、拆外包、拆内包、灌装、加塞等。灌封工艺流程如图1所示^[4]。在灌封过程中,常见的问题主要包括气泡大、缺橡胶活塞、橡

胶活塞倒置,橡胶活塞含药液、橡胶活塞有异物、针管破损(或有划痕)、装量不合格以及药液有异物等。详细情况见图2、图3^[5]。

1 气泡大

1.1 问题描述

气泡大是指灌封后注射液残留气泡的体积大小不符合要求。注射液中残留有气泡会影响后续的灭菌效果;若在最终使用者注射前未能彻底清除气泡,它们将会被注入人体,可能对人体造成不良影响。预灌封注射器在采用充氮灌装

和抽真空压塞的过程中,不可避免地会产生一些气泡。气泡的最大体积限度是根据产品的特性和研发阶段的结果来确定的,理想情况下,气泡体积应尽可能小。

1.2 问题分析

1.2.1 真空泵

真空泵体过热或真空管道接头松动都可能导致真空泵故障,这直接影响泵的真空性能。灌装机在抽真空时,如果注射器内无法达到所需的真空度,将无法使用要求。

1.2.2 真空密封圈

真空密封圈安装在真空压塞部位,



图1 灌封工艺流程

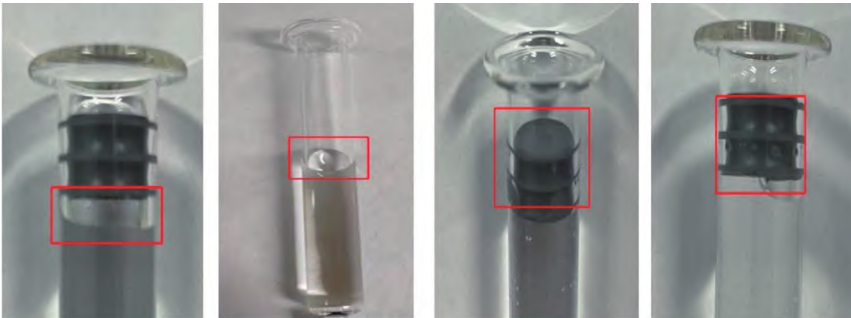


图2 灌封过程中常见问题(1)

作者简介: 张良猛, 执业药师, 研究方向为药品生产管理与工艺改进。

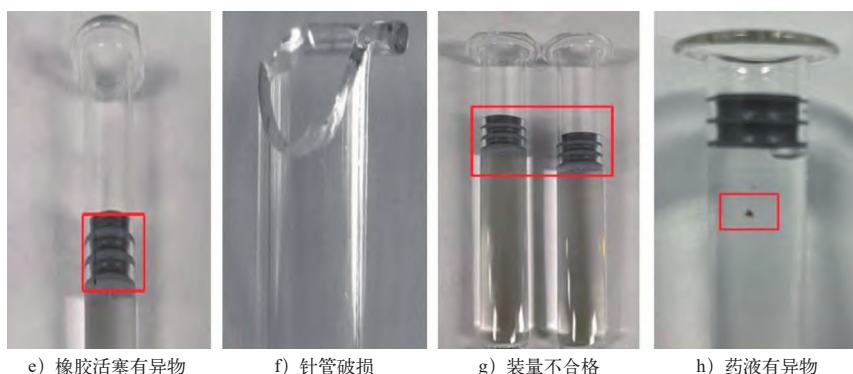


图3 灌封过程中常见问题 (2)

当橡胶活塞加入过程中,真空密封圈与预灌封注射器针管瓶口完全贴合。如果真空密封圈与注射器针管瓶口未能完全贴合,或者真空密封圈发生破损,将导致注射器针管内的空气无法被完全抽取,从而导致注射器针管内有残余空气并溶于药液内。

1.2.3 灌装针头及其连接管路

在灌装针头及其连接管路组装完毕并准备生产前,必须使用药液对灌装针头及其连接管路进行置换,并进行部分药液的试灌装,以排除管路中的空气。如果置换不彻底,部分空气会残留在管路中,在灌封过程中可能会产生气泡。

1.3 解决措施

1.3.1 真空泵

应定期对真空泵进行维护保养,并在生产前检查真空泵、真空管道及其卡箍,一旦发现损坏,应立即更换。

1.3.2 真空密封圈

应制定真空密封圈的更换周期,并在达到使用次数后全部更换。生产前需检查真空密封圈的破损情况以及真空密封圈与针管瓶口的贴合状态。

1.3.3 灌装针头及其连接管路

在产品工艺验证阶段,应验证药液置换量及置换方式,并确保经验证合格后,不得随意更改。

2 缺乏橡胶活塞及橡胶活塞倒置问题

2.1 问题描述

缺乏橡胶活塞是指在灌封过程中,

橡胶活塞未能正确地填充进注射器针管内。橡胶活塞倒置则是指橡胶活塞在填充进注射器针管后,其螺纹孔一侧面向药液端;在正常情况下,橡胶活塞的螺纹孔一侧应沿针管口朝外,以满足后续旋入推杆的操作要求。

2.2 问题分析

2.2.1 橡胶活塞锅、橡胶活塞轨道

在正常情况下,橡胶活塞依次通过振荡的橡胶活塞锅和橡胶活塞轨道,最终到达橡胶活塞站,在橡胶活塞转移杆和橡胶活塞插杆的机械作用下,被填充进注射器针管内。若橡胶活塞锅或橡胶活塞轨道发生故障,如振荡频率不足、轨道变形或堵塞,可能导致橡胶活塞无法顺利转移至橡胶活塞站,从而造成缺乏橡胶活塞的现象。此外,若橡胶活塞在锅或轨道中的排列不整齐,也可能影响后续的填充操作,增加缺乏橡胶活塞或橡胶活塞倒置的风险。具体情形如下所述。

● 橡胶活塞锅或橡胶活塞轨道的振荡频率若过低或过高,都会引起橡胶活塞在传输过程中移动不畅,造成橡胶活塞锅卡塞,或橡胶活塞轨道中橡胶活塞歪斜、倒置,最终导致缺乏橡胶活塞或橡胶活塞倒置。

● 橡胶活塞锅负责输送橡胶活塞到达橡胶活塞轨道上。若橡胶活塞锅安装位置偏移,会导致橡胶活塞锅输送的橡胶活塞在轨道交界处卡塞,最终导致缺乏橡胶活塞。橡胶活塞轨道与橡胶活塞插杆支架位置偏移,会造成橡胶活塞在转移过程中卡塞、歪塞和缺塞现象,导

致最终的缺橡胶活塞或橡胶活塞倒置。

● 橡胶活塞轨道在清洗过程中若被金属物撞击,会造成轨道槽出现大量划痕,增加橡胶活塞迁移阻力,影响橡胶活塞的传输,造成停塞、卡塞、歪塞现象,最终导致缺乏橡胶活塞或橡胶活塞倒置。

2.2.2 橡胶活塞转移杆

橡胶活塞通过橡胶活塞转移杆转移到橡胶活塞插杆位置,橡胶活塞转移杆与橡胶活塞插杆在长时间生产运行后会出现间隙和误差,由此造成橡胶活塞插杆抓取橡胶活塞不牢,容易滑落,直接出现缺乏橡胶活塞的情况。

2.2.3 橡胶活塞插杆、插杆支架

橡胶活塞插杆固定在插杆支架上,支架上有螺钉固架板,螺钉松动会引起橡胶活塞插杆的抖动,造成橡胶活塞插杆抓起的橡胶活塞在机器的振动下滑落,直接引起缺乏橡胶活塞。

2.3 解决措施

2.3.1 橡胶活塞锅、橡胶活塞轨道

在产品工艺验证时确定的振荡频率不得随意更改;生产前调节橡胶活塞锅和橡胶活塞轨道底部的水平定位螺钉,确保橡胶活塞锅和橡胶活塞轨道位置正确;清洗过程中轻拿轻放,避免被金属物撞击。

2.3.2 橡胶活塞转移杆

生产前调节橡胶活塞转移杆至水平位置;生产过程中立即清除掉橡胶活塞转移杆上的卡塞、歪塞。

2.3.3 橡胶活塞插杆、插杆支架

在生产之前,需要仔细检查并紧固支架上的螺钉,以确保其牢固性和稳定性。

3 橡胶活塞含药液

3.1 问题描述

橡胶活塞含药液是指在灌封过程中,药液进入橡胶活塞与预灌封注射器针管内壁接触的密封区域;橡胶活塞含药液后会导致产品的密封性能受

到相应的影响。

3.2 问题分析

3.2.1 真空压力和时间

如果真空压力超出预设值或真空时间超过预定时长,注射器针管内的空气被完全抽出后,继续抽真空或真空压力过大,可能会导致部分药液渗入橡胶活塞与注射器针管内壁接触的密封区域。

3.2.2 灌装液位

如果灌装量超出设定值,灌装液位会比正常水平高,在同样的真空压力和时间条件下,部分药液可能会渗入橡胶活塞与注射器针管内壁接触的密封区域。

3.3 解决措施

3.3.1 真空压力和时间

在产品工艺验证阶段确定的设定值不得随意更改;在生产过程中应持续监控真空压力和时间,确保没有大的波动。

3.3.2 灌装液位

在生产过程中应不断检测灌装量,一旦发现装量有较大波动,应立即调整装量至设定范围内。

4 橡胶活塞有异物和药液有异物

4.1 问题描述

异物是指在生产光照条件下可以目视到的不溶性物质,其粒径或长度通常超过 50 μm 。灌封后,橡胶活塞表面和药液中可能发现的异物主要包括黑点、色点、纤维或其他明显异物。

4.2 问题分析

4.2.1 预灌封注射器针管和橡胶活塞的到货质量

目前,国内大多数预灌封注射器针管和橡胶活塞已由包材生产商完成了清洗、硅化和灭菌处理,因此,这些包材在到达药品生产单位后,可以立即用于灌封。如果包材生产商在生产过程中控制不严格或操作不规范,可能导致最

终到货的预灌封注射器针管和橡胶活塞含有异物等质量缺陷。

4.2.2 橡胶活塞锅、橡胶活塞轨道等部件的清洁程度

灌装机上的橡胶活塞锅、橡胶活塞轨道等部件在使用前需进行清洗和灭菌。如果清洗不彻底,异物可能进入灌封后的产品中。

4.2.3 生产环境

洁净区生产环境的洁净程度直接影响产品中是否含有异物。例如,若洁净区的压差、风速、换气次数等参数不在合格范围内,或者洁净区和灌装机 A 级层流的悬浮粒子和浮游菌值不合格,都会导致产品中含有异物。

4.2.4 操作人员

人是最大的污染源。生产操作人员的质量意识、操作技能以及熟练程度直接决定产品中是否含有异物。

4.3 解决措施

4.3.1 预灌封注射器针管和橡胶活塞的到货质量

预灌封注射器针管和橡胶活塞的供应商应为经质量管理部门批准的合格供应商,使用前应有合格检验报告单。质量管理部门应加强对供应商的管理,每年至少进行一次现场质量审计。

4.3.2 橡胶活塞锅、橡胶活塞轨道等部件的清洁程度

应按照产品清洁验证时确定的清洁参数进行操作,不得随意更改。每次清洗后应由专人进行检查。

4.3.3 生产环境

采暖通风与空气调节系统(HVAC 系统)需要定期进行维护与确认。生产前应对压差、风速、悬浮粒子等关键指标进行监测。每批产品生产过程中,灌装机 A 级层流应同步进行在线悬浮粒子、浮游菌、风速监测。

4.3.4 操作人员

定期对操作人员进行相关法律法规、微生物知识、操作技能的培训,提高操作人员的综合素质。

5 针管破损(或有划痕)

5.1 问题描述

在灌封过程中,由于各种因素的影响,可能会导致预灌封注射器针管的管身或管口发生破碎,或者针管的管身出现划痕。

5.2 问题分析

5.2.1 真空压塞部位

如果真空压塞部位的高度过低,在压塞过程中可能会导致橡胶活塞插杆在接触注射器管口边缘时压碎注射器。适当提高真空压塞部位的高度可以减少橡胶活塞插杆动作时对注射器的冲击。

5.2.2 中心定位板

在灌封前,灌装机的机械手会抓起填装在蜂巢板中的注射器针管,并将其固定在中心定位板上。如果中心定位板的位置发生偏移,注射器针管在下落过程中可能无法顺利落入中心定位板的孔中,导致注射器针管与中心定位板孔碰撞或摩擦,从而造成针管破损或有划痕。

5.2.3 蜂巢板

如果蜂巢板发生变形或部分翘起,注射器针管可能无法完全水平地固定在中心定位板孔中。在灌封过程中,注射器针管可能会产生抖动,当橡胶活塞插杆插入橡胶活塞时,插杆可能会碰到注射器针管管口,造成插杆打碎注射器针管。

5.3 解决措施

5.3.1 真空压塞部位

在生产过程中,根据灌封情况适当增加真空压塞部位或橡胶活塞插杆的位置高度。

5.3.2 中心定位板

在生产前调整中心定位板的 X 轴、Y 轴方向参数,确保注射器针管能全部水平地固定在中心定位板孔中。

5.3.3 蜂巢板

在生产过程中,随时检查蜂巢板的变形情况,并及时剔除变形的蜂巢板及注射器针管。

6 装量不合格

6.1 问题描述

在灌装过程中,由于各种原因可能会导致装量不稳定,灌装后的注射液装量不符合《中华人民共和国药典》中有关装量检测的要求^[1]。

6.2 问题分析

6.2.1 蠕动泵

安装蠕动泵装置时,如果蠕动泵的连接装置松动,会影响蠕动泵内柱塞抽取的药液量。连接接头和导液软管的弯曲也会阻碍药液管的药液装量;导液软管因清洗、灭菌次数过多而发生变形、老化或磨损,影响与蠕动泵连接时系统的密封性,从而影响泵入药液量。

6.2.2 真空压力和时间

与3.2.1项内容相同,压塞过程中由于真空压力过大或真空时间延长导致药液被抽出,最终导致装量下降。

6.2.3 氮气

药液在灌装的同时对注射器针管内充氮气保护。如果氮气压力变化过大,会影响灌装装量。

6.2.4 药液管路系统密封性

从药液缓冲罐到灌装针头的药液管路系统如果出现泄漏,药液灌装过程中,连接灌装针头的软管内会产生一系列大气泡,影响最终装量。

6.3 解决措施

6.3.1 蠕动泵

定期对蠕动泵进行维护保养;生产前检查连接装置是否紧固;规定导液软管最大使用次数,到期立即更换。

6.3.2 真空压力和时间

产品工艺验证时确定的设定值不得随意更改;生产过程中随时监控真空压力和时间,确保无较大波动。

6.3.3 氮气

生产过程中随时监控氮气压力,确保氮气压力在规定的范围内。

6.3.4 药液管路系统密封性

生产前检查各部件的连接是否紧固;生产过程中随时监控药液管路系

统压力。

7 结束语

预灌装注射器小容量注射剂灌装过程中的风险点众多,每一个风险点都需要进行严格的管理与控制。任何风险点的差错都可能导致产品不合格。在实际生产过程中,药品生产企业必须针对上述常见问题采取有效措施,确保产品质量符合注册批准和使用者的要求。

参考文献:

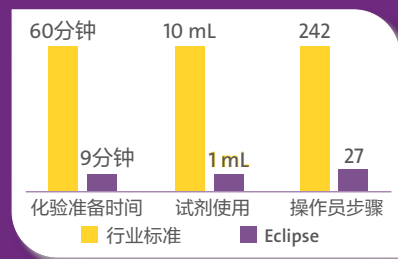
- [1] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:四部[S].北京:中国医药科技出版社,2020:通则0102注射剂.
- [2] 蔡荣.预灌装注射器简介[J].医药保健的包装与安全使用,2014(33):19.
- [3] 侯晴晴,张毅兰.预灌装注射器中硅油使蛋白药物产生不溶性微粒问题的探讨[J].中国医药工业杂志,2018,49(06):730-736.
- [4] 马贤鹏.预灌装注射剂技术与应用[M].上海:上海科学技术出版社,2017:219-265.
- [5] Nicholas R. DeBello, Michael N. Eakins, Roger Asselta, et al. Technical Report No.43: Identification of Nonconformities in Molded and Tubular Glass Containers for Pharmaceutical Manufacturing (Revised 2013) [S]. Parenteral Drug Association, 2013: 155-181.

Sievers® Eclipse 细菌内毒素 检测仪



为您提供**合规、一致、清晰**的细菌内毒素定量检测:

- 符合中国 / 美国 / 欧洲 / 日本等国**药典要求**
- 最高减少**90%**的鲎试剂使用量,也可使用**重组试剂**
- 最高减少**85%**的化验准备时间,可在最短**9分钟**内完成化验准备
- 仅需**27个**移液步骤,相较于其他内毒素检测仪最高可减少**89%**
- 符合**21 CFR PART 11**和**数据可靠性准则**



扫二维码关注
Sievers 分析仪
回复
“内毒素”
了解更多

热线电话: 400 887 8280
邮箱: sievers.china@veolia.com
网站: cn.sieversinstruments.com

